

285. Internationaler ENMC-Workshop

Ort: Hoofddorp, Niederlande

Titel: SMN-bedingte neurologische Entwicklungsstörung: Spinale Muskelatrophie Typ 1 und das Gehirn

Datum: 31. Januar - 2. Februar 2025

Organisatoren: Prof. S. Quijano-Roy (Frankreich), Prof. G. Baranello (Vereinigtes Königreich), Prof. M. Farrar (Australien), Dr. D. Gómez Andrés (Spanien).

Nachwuchswissenschaftler (ECR): Dr. R. Garcia-Uzquiano (Frankreich), Dr. C. Brusa (Vereinigtes Königreich), Dr. M. Alvarez Molinero (Spanien).

Übersetzungen dieses Berichts von:

Französisch von Dr. R. Garcia Uzquiano

Spanisch von Dr. M. Alvarez Molinero

Italienisch von Dr. C. Brusa

Deutsch von Prof. U. Schara-Schmidt

Portugiesisch von Dr. J. Ribeiro

Türkisch von Dr. D. Ardiçlı

Niederländisch von Dr. R. Wadman

Polnisch von Dr. M. Mroczek

Teilnehmer: Prof. S. Quijano-Roy (Frankreich), Prof. G. Baranello (Vereinigtes Königreich), Prof. M. Farrar (Australien), Prof. D. Gómez Andrés (Spanien), Dr. R. Garcia-Uzquiano (Frankreich), Dr. C. Brusa (Vereinigtes Königreich), Dr. M. Alvarez Molinero (Spanien), Prof. T. Crawford (USA), Dr. M. Catteruccia (Italien), Dr. J. Ribeiro (Portugal), Prof. U. Schara-Schmidt (Deutschland), Dr. D. Ardiçlı (Türkei), Dr. C. Castiglioni (Chile), Prof. D. Germanaud (Frankreich), Dr. M. Scoto (Vereinigtes Königreich), Prof. L. Ouss (Frankreich), Prof. T. Gillingwater (Vereinigtes Königreich), Dr. N. Moliterno (Italien), Prof. P. Claus (Deutschland), Prof. B. T. Darras (USA), Prof. I. Desguerre (Frankreich), Prof. N. Deconinck (Belgien), Dr. D. Kariyawasam (Australien), Dr. F. Cumbo (Italien), Dr. R. Wadman (Niederlande), Dr. M. Mroczek (Forscher der polnischen SMA-Vereinigung, Schweiz), Dr. Y. Erbas (Patientenvertreter, Niederlande, Belgien), Frau P. Thorman (Patientenvertreterin, Vereinigtes Königreich).

Hintergrundinformationen

Dank erheblicher Verbesserungen in der medizinischen Versorgung und bemerkenswerter therapeutischer Innovationen, die in den letzten Jahren bei der SMA erzielt wurden, haben sich die Überlebenschancen und die motorischen Ergebnisse bei dieser degenerativen Krankheit drastisch verändert. Dies zeigt sich insbesondere bei denjenigen, die die schwersten SMA-Verläufe haben. Für sie können die neuen Behandlungen lebensrettend sein oder Fortschritte bzw. eine Stabilisierung ihrer motorischen, respiratorischen und/oder Ernährungsergebnisse ermöglichen. Tatsächlich zeigen die meisten Kinder, die in einem präsymptomatischen Stadium behandelt werden, entweder durch ein Neugeborenen-Screening oder aufgrund einer SMA in der Familienanamnese, nur geringe oder gar keine Verzögerungen in ihrer motorischen Entwicklung, was darauf hindeutet, dass die optimale Wirksamkeit dieser Therapien erreicht wird, bevor Symptome einer Degeneration der Motoneurone beobachtet werden.

Ärzte, Wissenschaftler und Forscher haben jedoch festgestellt, dass ein Teil der behandelten Kinder mit günstiger motorischer Entwicklung in den ersten Lebensjahren unerwartet eine Beeinträchtigung der kognitiven oder sozialen Fähigkeiten, eine Verzögerung der Kommunikationsfähigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen oder Verhaltensauffälligkeiten zeigen. Derzeit ist noch nicht vollständig geklärt, wie häufig diese Unterschiede sind, welche Entwicklungsbereiche am stärksten betroffen sind, was die Ursachen für diese Unterschiede sind und ob neue SMA-Behandlungen ihr Auftreten beeinflussen können.

Um Kindern mit SMA die bestmögliche Pflege und Unterstützung zukommen zu lassen, ist es wichtig, ein besseres Bild von diesen Entwicklungsveränderungen zu bekommen und ihre Häufigkeit und ihren Verlauf zu untersuchen. Die Ermittlung ihrer Ursachen und langfristigen Ergebnisse wird dazu beitragen, Diagnose, Behandlung, Pflege und Beratung der Familien zu verbessern. Daher ist weitere Forschung erforderlich, um sicherzustellen, dass Kinder mit SMA die bestmögliche Unterstützung erhalten, damit sie in allen Aspekten ihrer Entwicklung gedeihen können.

Ziele des Workshops

- 1) Zusammenführung von Experten: Kliniker, Wissenschaftler, Forscher und Vertreter von Interessengruppen aus der ganzen Welt tauschten ihre Erfahrungen und Forschungsergebnisse zur Gehirnentwicklung bei Kindern mit SMA aus. Dazu gehören Kinder mit SMA Typ 1 (SMA1) und solche, die durch Neugeborenen-Screening oder pränatale Tests diagnostiziert wurden.
- 2) Umgang mit den Sorgen der Eltern und Verständnis der Entwicklung: Die Gruppe überprüft die derzeitigen Praktiken und untersucht die besten Methoden zur Beurteilung der Entwicklung bei Kindern mit SMA. Dies wird dazu beitragen, die Bedenken der Eltern und Betreuer besser besprechen zu können und die Früherkennung von Entwicklungsunterschieden zu verbessern.
- 3) Verbesserung der Frühförderung und Betreuung: Es besteht ein dringender Bedarf an Empfehlungen für frühzeitige Maßnahmen zur Förderung der kognitiven, kommunikativen und verhaltensbezogenen Entwicklung von Kindern.
- 4) Planung zukünftiger Forschung und Zusammenarbeit: Auf der Tagung wurden wichtige Wissenslücken ermittelt und Pläne für die künftige Forschung aufgestellt. Dazu gehören Studien über die Entwicklung von SMA, um die Epidemiologie und die Diagnoseinstrumente zu verbessern, Pflegerichtlinien zu erstellen und die Erforschung potenzieller Behandlungen zu erleichtern.

Workshop-Ergebnisse/Leistungen

Experten bestätigten, dass ein erheblicher Teil der von ihnen betreuten Kinder mit SMA1, die ohne die neuen Behandlungen das Säuglingsalter nicht überlebt hätten, nun Merkmale einer beeinträchtigten kognitiven Entwicklung aufweisen. Diese zeigen sich in einer Reihe von Merkmalen, die Sprache, soziale Interaktion, Verhalten und/oder kognitive Fähigkeiten beeinträchtigen können. Dies wird durch neue Grundlagen- und präklinische Studien gestützt, die darauf hindeuten, dass niedrige SMN-Proteinspiegel das sich entwickelnde Gehirn in utero und schließlich im frühen postnatalen Leben beeinträchtigen können.

Kinder mit einer oder zwei Kopien des SMN2-Gens, Kinder mit früher Muskelschwäche oder Kinder, bei denen sich die Behandlung verzögert, scheinen einem höheren Risiko ausgesetzt zu sein. Die Auswirkungen der derzeitigen Behandlungen auf die kognitive Entwicklung sind noch unklar und müssen weiter erforscht werden.

Die frühzeitige Erkennung möglicher Schwierigkeiten und die rechtzeitige Überweisung an klinische Spezialisten und Therapeuten scheinen wichtig zu sein. Die Förderung des Wohlbefindens von Kind und Familie kann ebenfalls von zentraler Bedeutung sein, um die Ergebnisse für betroffene Kinder zu verbessern. So können die Entwicklungsergebnisse von Kindern mit SMA möglicherweise verändert werden.

Während man sich auf eine zentrale Screening-Strategie zur Überwachung der Entwicklung in der Klinik einigte, wurden weitere Forschung und internationale Zusammenarbeit als notwendig erachtet, um spezifische Diagnose- und Interventionsrichtlinien zu entwickeln. Die Experten betonten insbesondere die Notwendigkeit, standardisierte multimodale Beurteilungen der neurologischen Entwicklung in nationale Register aufzunehmen, um die Datenerfassung und die Forschungszusammenarbeit zu verbessern.

Auswirkungen für die Patienten und ihre Familien

- Frühzeitige Überwachung und Intervention: Wie andere Kinder mit chronischen neurologischen Erkrankungen können auch Kinder mit SMA von einer engmaschigen Überwachung, präventiven

Strategien und frühzeitigen Eingriffen profitieren, insbesondere von einer Sprachtherapie. Kliniker sollten aktiv nach Problemen mit der kognitiven Entwicklung suchen, indem sie den Eltern zuhören und geeignete Screening- oder Bewertungsinstrumente verwenden.

- Sorgfältige Interpretation von Bewertungsinstrumenten: Standardtests für die kognitive Entwicklung sind bei Kindern mit schweren motorischen, respiratorischen oder Schluckproblemen möglicherweise nicht immer genau zu beurteilen. Anstatt Testergebnisse zu einem bestimmten Zeitpunkt zu benutzen, sollten Kliniker eine Längsschnittbeobachtung in Betracht ziehen, um die Entwicklung über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

- Unterstützung von Familien und Interessenvertretungen: Interessengruppen betonten, wie wichtig es ist, Eltern über frühe Anzeichen von Entwicklungsproblemen aufzuklären und ihnen eine Beratung anzubieten, die sich auf ihre Stärken konzentriert.

Nächste Schritte

Um besser zu verstehen, wie sich SMA auf die Gehirnentwicklung auswirkt, planen die Experten Folgendes:

1) Austausch der Workshop-Ergebnisse - Verbreitung der wichtigsten Schlussfolgerungen, um das Bewusstsein zu schärfen.

2) Eine Online-Umfrage zu starten - die Prävalenz von neurologischen Entwicklungsstörungen zu bewerten und ihre Merkmale und Verläufe zu untersuchen, um spezifische SMA-Untergruppen zu identifizieren.

3) Entwicklung von Diagnose- und Behandlungsrichtlinien für neurologische Entwicklungsstörungen bei SMA.

4) Bildung von Forschungsarbeitsgruppen - Aufbau einer Forschungsallianz zur Untersuchung sowohl klinischer als auch präklinischer Aspekte der SMA, einschließlich tiefgreifender Phänotypisierung, Diagnoseinstrumente, Gehirnanatomie, ZNS Bildgebung, Molekularbiologie und Biomarker.

Diese Initiativen werden dazu beitragen, die Versorgung von Menschen mit SMA zu verbessern, und sich für zusätzliche wissenschaftliche Forschung einzusetzen, um die Gründe zu verstehen, warum und wie die Entwicklung bei Kindern mit SMA anders verlaufen kann.

Ein vollständiger Bericht wird in *Neuromuscular Disorders* (PDF) veröffentlicht.